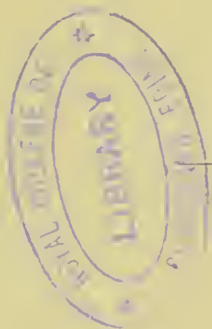
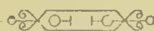
# Ueber den Stickstoff im Harn

## mit Beschreibung der angewandten Methoden zur Bestimmung des Gesammtstickstoffs, Harnstoffstickstoffs, des Ammoniaks und der Harnsäure.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe
unter dem Präsidium
von
Dr. Paul Grützner
o. ö. Professor der Physiologie
der
medicinischen Fakultät zu Tübingen
vorgelegt
von


Augustin Krämer
approb. Arzt aus Cannstatt.


Kiel.
Druck von Schmidt & Klaunig.
1889.

Angeregt durch die im Hüfnerschen Laboratorium zu Tübingen unternommenen Arbeiten von Schleich und Jacobi, veranlasst durch eine Arbeit von W. Camerer in Urach, deren diesbezügliche Ergebnisse in der Zeitschrift für Biologie (Band 24, Seite 306—317) veröffentlicht sind, unternahm ich es, neben der Bestimmung des Gesammtstickstoffes und des Harnstoffstickstoffes auch die des Ammoniaks und der Harnsäure zu bestimmen und zwar zu verschiedenen Zeiten innerhalb 24 Stunden.

Zu diesem Behufe machte ich vier Versuchsreihen; zweimal lieferte ein Gesunder dazu den Harn und zwar in 5 Portionen, zweimal ein Diabetiker und zwar dieser in 6 Portionen innerhalb 24 Stunden. In jeder dieser Portionen wurde nun der Gesammtstickstoff, der Harnstoffstickstoff, die Harnsäure und das Ammoniak bestimmt, beim Diabetiker ausserdem noch der Zucker und einmal die Phosphorsäure und das Chlornatrium.

Die Sammlung begann Mittags 12 Uhr bis andern Tags 12 Uhr. Die einzelnen Zeiten sind bei den betreffenden Reihen angegeben.

Ehe ich nun überhaupt zur Ausführung dieser Versuchsreihen schritt, liess ich es mir besonders angelegen sein, die Methoden ausfindig zu machen, die am leichtesten und bequemsten auszuführen sind und dabei gute Resultate liefern. Es wäre mir wohl die Ausführung der Arbeit sonst unmöglich geworden.

Ich benützte daher zur Gesammtstickstoffbestimmung die Methode von Kjeldahl, zur Bestimmung des Harnstoffs die Knop-

Hüfner'sche Methode, zur Bestimmung der Harnsäure die etwas umständliche von Salkowsky und zur Bestimmung des Ammoniaks endlich das einfache Verfahren von Schlösing. Der Zucker wurde durch den Polarisationsapparat bestimmt.

Ich will nun in Folgendem die einzelnen Methoden beschreiben und erklären, zugleich den Grund der Anwendung anschliessen, will jedoch schon hier hervorheben, dass es mir darum zu thun war, sie auf ihre praktische Anwendbarkeit vom Arzte zu prüfen. Auf den diesbezüglichen Punkt komme ich bei Beschreibung der einzelnen Methoden zurück und will ich deshalb sogleich damit beginnen.

Die Bestimmung des Gesammtstickstoffes im Harn geschah mittelst der von J. Kjeldahl im Jahre 1883 zuerst angegebenen Methode.[1]) Die Resultate, die der Erfinder der Methode damals zugleich veröffentlichte, waren so gute, dass das Verfahren bald ausgedehnten Eingang fand. Es besteht darin, dass durch Erhitzung von Schwefelsäure die organischen stickstoffhaltigen Verbindungen in Ammoniak umgewandelt werden und dieses nach Zusatz von Natronlauge in einem Destillirapparat durch Hitze ausgetrieben und in vorgelegter titrirter Schwefelsäure aufgefangen wird. So einfach dies Verfahren ist, so bietet es doch reichlich Gelegenheit zu Irrthümern und Fehlern. Nachdem anfangs die Methode weniger beachtet worden war, kam sie erst zu allgemeinerer Aufnahme, als Pflüger und Bohland im Jahre 1885 in Pflüger's Archiv eine grössere Abhandlung mit zahlreichen Analysen veröffentlichten. Im wesentlichen kamen sie zu dem Schlusse, dass je mehr Schwefelsäure (diese am besten als rauchende verwendet und bis zu 40 ccm) zur Anwendung kommt und je länger gekocht wird, desto mehr Stickstoff gewonnen werden kann, so dass es danach fraglich bleibt, wie weit man in dieser Hinsicht gehen darf und muss. Seite 111 heisst es dort: „Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass selbst 10stündiges Kochen den ganzen Stickstoff nicht liefert, wenn es sich um höchste Genauigkeit handelt; und die Festigkeit, mit welcher ein

[1]) Zeitschrift für analytische Chemie Band 22, Seite 366—382.

Theil des Stickstoffs gebunden ist, macht es selbst wahrscheinlich, dass er absolut und vollständig mit dieser Methode nicht erhalten werden kann."

Auf Grund der Resultate der Versuche ist dies empirisch gedacht vielleicht richtig. Doch wie verhält es sich damit vom praktischen Gesichtspunkte aus? Kann man von höchster Genauigkeit bei einer Methode sprechen, in welcher die Fehlergrenzen über 1 % hinaus reichen? Auf Seite 120 nemlich sind 14 Versuchsserien angeführt, in welchen je eine Probe Harn 12stündig und 1—2stündig gekocht wurde und davon sind 11 durch 12stündiges Kochen in positivem Sinne ausgefallen, während 3 im negativen, wobei 1,2 % das höchste plus, 0,2 % das höchste minus ist. Es hat also 3mal unter 14mal längeres 10stündiges Kochen ein geringeres Resultat ergeben, als 1—2stündiges Kochen, so dass ein Totaldurchschnitt von + 0,34 % entstand.

Anschliessend daran heisst es nun weiter: „Dieser Werth wird sich nun meistens in den Fehlergrenzen bewegen und ein 1 stündiges Kochen mit rauchender Schwefelsäure genügt, wenn es nicht auf die höchste Genauigkeit ankommt."

Dies wäre nun schon vom praktischen Gesichtspunkte aus eine Verbesserung, oder besser gesagt Vereinfachung der Methode, die eine Berechtigung zur Ausführung für sich hätte, da es bei der derzeitigen Ausführung der Methode mindestens zweifelhaft ist, ob man eine höchste Genauigkeit verlangen darf, zugegeben natürlich, dass diese Fehlergrenzen möglich, also nicht zu vermeiden sind. In der That ist ja dieser in Prozenten ausgedrückte Fehler ein 5mal geringerer, da es sich hier nur um die tägliche Stickstoffmenge des Harns von durchschnittlich 18,3 gr. handelt. Dieser Vorschlag des kürzeren Kochens wird jedoch hinfällig, indem das Endresultat lautet: 5 ccm Harn werden mit 40 ccm rauchender Schwefelsäure 10 bis 12 Stunden gekocht.

Ob dies in der That nöthig, davon will ich später reden.

Die Frage, ob die Kjeldahl'sche Methode mit den anderen Stickstoffbestimmungsmethoden concurriren kann, — es handelt sich meist um die bekannteste von Varrentrapp-Will — ist von

verschiedener Seite in Angriff genommen worden. So hat Weiske[1]) z. B. den Stickstoff im Herbivoren-Harn mittelst beider genannter Methoden bestimmt, und einigemale weniger Stickstoff, im ganzen gut übereinstimmende Werthe gefunden. Für die Kjeldahl'sche Methode noch günstigere Resultate erzielte derselbe Forscher bei Anwendung von Kuhmilch.

Er kochte 5 ccm Schafharn mit 20 ccm Phosphorschwefelsäure (1 kg engl. Schwefelsäure + 200 g Phosphorsäure anhydrid).

Ebenso hat L. Garnier[2]) vergleichende Stickstoffbestimmungen im Urin mittelst der Methoden von Varrentrapp-Will, Kjeldahl und Schneider-Seegen gemacht und gefunden, dass die Methode von Kjeldahl entschieden bessere Resultate als die Schneider-Seegen'sche ergibt, denen von Varrentrapp-Will jedoch gleich kommt.

Andere Forscher haben ähnliche günstige Resultate zu berichten, so dass über die Berechtigung der Kjeldahl'schen Methode kein Wort weiter zu verlieren ist. Dies gilt für den Harn, um den es sich ja hier nur handelt.

Für andere Körper, wie z. B. die Nitrate, gilt dies nicht unbedingt. Die Körper der Pyridin- und Chinolin-Gruppe widerstehen der Umbildung in Ammoniak. Für erstere hat jedoch die Forschung die Wege geebnet: hier müssen Modifikationen des Verfahrens eintreten, die uns nicht weiter berühren, da es sich hier nur um den Urin handelt. Viele suchen auch hier der Oxydirung der organischen Substanzen entgegenzukommen, indem sie der Schwefelsäure oxydirende Substanzen zusetzen, als Kaliumpermanganat, Phosphorsäure, Benzoësäure, Metalloxyde (Wilfarth) als $CuO$, $Fe_2O_3$, $HgO$ etc.

Das Kaliumpermanganat wird gepulvert und in Lösung zugesetzt. Da bei Zusatz des gepulverten und in Wasser gelösten Kaliumpermanganats heftiges Schäumen und Spritzen der Schwefelsäure entsteht, so hat Czeczetha[3]) als Zusatz eine Lösung in

---

[1]) Landw. Versuchsstation Band 33, S. 305.

[2]) Journ. de pharm. et de chim. 15, 557.

[3]) Monatshefte für Chemie 6, S. 63.

Schwefelsäure empfohlen. Sie muss jedoch jeden Tag frisch bereitet werden; im allgemeinen sind diese Zusätze verlassen, da sie sich als unnöthig erwiesen haben. Pflüger und Bohland[1]) haben dies schon früher dargethan. Ferner haben sich Weiske, Wilfarth u. a. dagegen ausgesprochen. Auch ich habe es stets als nicht nöthig befunden.

Ich führte die Methode folgendermassen aus: 5 ccm Harn werden mit 10 ccm rauchender Schwefelsäure (die auf ihren Ammoniakgehalt vorerst geprüft sein muss) versetzt in der ersten halben Stunde langsam, dann mit starker Flamme 2—3 Stunden erhitzt, bis die Flüssigkeit einen weissgelben Farbenton angenommen hat, der nach dem Erkalten auch verschwunden sein muss, so dass man eine wasserklare Flüssigkeit erhält. Das Kölbchen kann in aufrechter Stellung oder besser in schiefer Lage erhitzt werden, am besten auf einem Drathnetz. In den Hals des Kölbchens setzt man ein einige Centimeter langes Ende eines Reagenzrohrs ein, das am Ende kugelförmig aufgeblasen ist, sodass die aufspritzende Flüssigkeit wieder zurückfliesst.

Hat man einen grösseren (ca. 200 ccm haltenden) Kolben verwendet, so destillirt man direkt aus ihm, nachdem man die erkaltete Schwefelsäure erst mit Wasser verdünnt und sodann Natronlauge zugesetzt hat. Im andern Falle spült man die Schwefelsäure mit destillirtem Wasser in den Destillirkolben hinüber, setzt zur verdünnten Schwefelsäure etwas Lakmustinktur. schliesst die Oeffnung durch einen Kautschukstopsen mit 2 Löchern, Das eine derselben trägt die Destillationsröhre, die von einem Kühlrohr umgeben ist, das andere einen mit Hahn versehenen Welter'schen Trichter, durch welchen man so lange Lauge zufliessen lässt, bis sich das Gemische bläut. Vor der letzteren Procedur hat man 10 ccm einer Normalschwefelsäure vorgelegt, die mit Viertel-Normal-Natronlauge zurücktitrirt wird. Als Reagens dient Lakmus. Der Destillirkolben wird so lange erhitzt, bis die aus dem Destillationsrohr abfliessende Flüssigkeit rothes Lakmuspapier nicht mehr bläut.

---

[1]) Pflüger's Archiv 36.

Das Ende des Destillationsrohres soll höchstens einige Centimeter über der Fläche der vorgelegten Schwefelsäure sich befinden. Am besten taucht das abgeschrägte Rohr mit der Spitze ein.

Dies ist in Kürze ein einfaches Verfahren, das für die gewöhnlichen Zwecke vollauf seine Dienste thut. Freilich haben Pflüger und Bohland in der schon erwähnten Abhandlung, ferner Bohland allein im Hundeharn gefunden, dass 40 ccm rauchende Schwefelsäure mehr Stickstoff liefert, sowohl bei längerem Kochen als auch geringeren Säuremengen gegenüber, jedoch sind die Mehrwerthe so gering, dass sie für unsere Zwecke nicht in Frage kommen, wo sie grösser sind, möchte ich an ihrer Richtigkeit zweifeln. Nun könnte man jedoch sagen: wenn 40 ccm $H_2SO_4$ mehr N bringt, warum nicht stets 40 ccm $H_2SO_4$ anwenden und 10 Stunden kochen? Von der Zeit will ich sogleich absehen, da in der langen Dauer des Kochens dem geringen Plus an N gegenüber ein entschieden ungünstiger Faktor für die praktische Anwendung der Methode zu sehen ist. Auch hat Bohland betont, dass die Glasgefässe dies meist garnicht oder wenigstens nur kurze Zeit ertragen, was ich auch bei Ausführung dieser Angabe mehrmals erfahren musste.

Jene Forscher haben betont, dass für gewöhnlich bei Anwendung von 40 ccm $H_2SO_4$ ein einstündiges Erhitzen ebenso genügt.

Warum nicht dieser Vorschlag?

Bei Anwendung der Methode ging ich von dem Grundsatze aus, dass eine Methode desto günstiger ist für den allgemeinen Gebrauch, desto weniger Material sie erfordert, desto kürzere Zeit sie in Anspruch nimmt und desto weniger Hülfeleistung und Ueberwachung sie erfordert, vorausgesetzt natürlich, dass sie gute Resultate ergibt. Man muss eben stets bedenken, dass nicht allen physiologische Chemie Betreibenden trefflich eingerichtete Laboratorien zur Verfügung stehen, dass der kleine Geschäftsraum eines Arztes günstigere Bedingungen an eine Methode stellt.

Es ist nun klar und ersichtlich, dass neben grösserem Verbrauch von Material bei Anwendung von 40 ccm Schwefelsäure eine längere Zeit nöthig ist, um alles Ammoniak überzudestilliren.

Es ist ein grösseres Destillir- und ein grösseres Auffanggefäss vonnöthen — für den praktischen Gebrauch ist es vortheilhafter, wenn man aus demselben kleinen Kölbchen, in welchem man die Schwefelsäure mit dem Harn erhitzt, auch destilliren kann —, ferner stellt sich gegen den Schluss des Destillirens ein heftigeres Stossen ein, sodass man gezwungen wird, den Versuch abzubrechen, wenn man sich der Analyse nicht ganz widmen kann oder die dagegen angegebenen Mittel zu Hülfe ziehen will. Es bildet sich eben bei grösseren Säure- und Laugemengen mehr schwefelsaures Natron, das am Boden des Gefässes sich ablagernd die Dampfblasen am Aufsteigen verhindert, sodass ein heftiges Stossen zu Stande kommt. Da man kein Mittel hat, um dieses schwefelsaure Natron zu entfernen (man thut gut, nur ein geringes mehr Lauge zuzusetzen als zum Neutralisiren der Säure nothwendig ist), so hat man zum Zink gegriffen, das in der That ein gutes Hilfsmittel ist. Doch hat auch dieses seine Nachtheile. Da man fand, dass der sich entwickelnde Wasserstoff Laugepartikel mit hinüberreisst, so schlugen Pfeiffer und Lehmann[1]) ein Sicherheitsrohr vor, das zwischen dem Kolben und dem Rohr eingeschaltet wird. Ein umgekehrtes Platinkonus mit Glasperlen bedeckt soll gute Dienste thun, jedoch auch nicht vollkommen schützen. Am besten ist es natürlich, wenn man das Zink vermeiden kann; durch weiteres Zufliessenlassen von destillirtem Wasser kann man sich oft für eine Zeit helfen. Es bleibt dies ein Uebelstand an der Methode, der oft recht unangenehm werden kann, der jedoch bei Anwendung von nur 10 ccm Schwefelsäure meist nicht vor Beendigung der Destillation auftritt oder anzeigt, dass die Operation ihrem Ende nahe ist, d. h. dass alles Ammoniak übergetreten ist, was durch oben angegebene Prüfung zu erfahren ist.

Als Indicator beim Titriren gebrauchte ich die übliche Lakmustinktur. Wenn sie auch kein so feines Reagens ist wie die übrigen Stoffe, als Phenacetolin, Phenolphthaleïn, Rosolsäure etc.,

---

[1]) Pfeiffer und Lehmann, Zeitschrift für analyt. Chemie 24, S. 390. Bosshard, derselbe Band, S. 201.

so genügt sie doch ihrem Zweck, da ein Tropfen einer Normallösung einen untrüglichen Umschlag in der Farbe macht. Betreffs genauerer Informirung verweise ich auf die diesbezüglichen Arbeiten Rob. T. Thomson's, die in der Zeitschrift für analytische Chemie[1]) beschrieben sind. Wie schon oben angeführt, habe ich mit $^1/_4$ Normal-Natronlauge zurücktitrirt, andere haben Barytwasser vorgezogen. Erwähnen will ich noch die von Kjeldahl zugleich mit Angabe seiner neuen Methode warm empfohlene Titrirung mit Natriumhyposulfit, Jodkalium und jodsaurem Kalium. Pflüger und Bohland haben ihre gerechten Bedenken dagegen geäussert, so dass sie keinen grossen Eingang zu finden vermochte.

Ich muss nun noch beweisen, dass 10 ccm rauchende Schwefelsäure 2—3 Stunden mit 5 ccm Harn stark erhitzt hinreichen, um gute und brauchbare Resultate zu liefern. Ich lasse hier am besten Thatsachen sprechen, und führe nur an, dass es zur grösseren Sicherheit zu empfehlen ist, bei concentrirtem Harn denselben auf die Hälfte mit Wasser zu verdünnen.

Dass 10 ccm $H_2SO_4$ genügen, um den Stickstoff in abgewogenen Stoffen zu bestimmen, beweisen schon die Daten Kjeldahl's selbst. Er setzt jedoch der Säure noch Kaliumpermanganat zu.

Folgende 3 Versuche, die ich mit reinem Harnstoff machte, beweisen, mit wie geringen Mengen Säuren man auskommen kann:

1. Harnstoff 0,203 gr . . . = 0,0947 gr N[2])
   r. Schwefelsäure 6 ccm,
   gekocht 1—2 Stunden
   gefunden = 0,0815 gr N
   Resultat — 0,0132 gr N
2. Harnstoff 0,2 gr . . . . = 0,0933 gr N
   r. Schwefelsäure 8 ccm,
   erhitzt 1—2 Stunden,
   gefunden = 0,0948 gr N
   Resultat + 0,0015 gr N

[1]) Band 24, S. 222—238.

[2]) N berechnet als $^7/_{15}$ des $\overset{+}{U}$.

3. Harnstoff 0,192 gr . . . = 0,0894 gr N
r. Schwefelsäure 10 ccm,
gekocht 2 Stunden,
gefunden = 0,0893 gr N

Resultat — 0,0001 gr N

Ferner noch zwei Versuche mit Harnsäure:

1. Harnsäure 0,185 gr . . . = 0,0617 gr N[1])
r. Schwefelsäure 10 ccm,
2 Stunden gekocht
gefunden = 0,0596 gr N

Resultat — 0,0021 gr N

2. Harnsäure 0,253 gr. . . = 0,08425 gr N
r. Schwefelsäure 10 ccm,
gekocht 2 Stunden,
gefunden = 0,08365 gr N

Resultat — 0,0006 gr N

Bei den Versuchen mit Harn habe ich zuerst 3 Serien mit je einem verschiedenen Harn gemacht und dabei das erstemal auf die Hälfte verdünnten, die beiden andern Male unverdünnten Harn benutzt. Erhitzt wurde stets 2—3 Stunden und 10 ccm Normalsäure vorgelegt:

**1. Harn 5 ccm (auf die Hälfte verdünnt).**

a) r. Schwefelsäure 20 ccm, gefunden . . 1,12 % N
b) r. Schwefelsäure 15 ccm, gefunden . . 1,12 % N

**2. Harn 5 ccm (unverdünnt).**

a) r. Schwefelsäure 20 ccm, gefunden . . 1,26 % N
b) r. Schwefelsäure 15 ccm, gefunden . . 1,26 % N

**3. Harn 5 ccm (unverdünnt).**

a) r. Schwefelsäure 15 ccm, gefunden . . 1,316 % N
b) r. Schwefelsäure 10 ccm, gefunden . . 1,309 % N
c) r. Schwefelsäure 8 ccm, gefunden . . 1,316 % N

---

[1]) N berechnet als 1/3 Harnsäure.

Da diese 3 Serien an 3 verschiedenen Harnen ausgeführt, also untereinander keine Uebereinstimmung zeigen können, so habe ich noch 3 Versuche an einem und demselben Harn gemacht und dabei bei jedem folgenden Durchschnitt gefunden:

1. 40 ccm $H_2SO_4$ mit 5 ccm Harn
   10—12 Stunden erhitzt, ergab . . = 0,742 % N
2. 20 ccm $H_2SO_4$ (1/2 rauch. und 1/2 engl.)
   mit 5 ccm Harn 2—3 Stunden erhitzt = 0,84 % N
3. 10 ccm $H_2SO_4$ (rauch.) mit 5 ccm
   Harn 2—3 Stunden erhitzt . . . = 0,843 % N

Nun wäre es ein schweres Unrecht, das ich Herrn Pflüger und Bohland zufügen würde, wollte ich behaupten, dass 40 ccm $H_2SO_4$ mit so langer Erhitzungsdauer weniger N erbringe als 10 ccm $H_2SO_4$ 2—3 Stunden erhitzt. Dies liegt mir fern. Es wurde ja von ihnen zur Genüge bewiesen, dass dies nicht der Fall ist, obwohl trotz ihrer zahlreichen Versuche kein Beweis vorliegt, — einzelne, die bei Anwendung von 40 ccm und 20 ccm ein minus von ca. 1 auf 100 brachten, genügte nicht dafür — dass geringere Mengen Schwefelsäure unbrauchbar zur Bestimmung des N sind. Der Versuch 1. brachte eben nur für mich weniger Stickstoff, weil ich wegen zu heftigen Stossens die einzelnen Analysen nicht gänzlich zu Ende führen konnte und ich die Anwendung von Zink wegen der schon beschriebenen Uebelstände unterliess — in den Versuchen, wo ich Zink ohne Sicherheitsrohr anwandte, wurde Lauge mit hinübergerissen, so dass gar kein Resultat erzielt werden konnte — ferner weil die Anwendung von so viel Schwefelsäure und item Lauge etwas ungewohntes für mich ist, so dass leicht Fehler dabei gemacht worden sein können.

Wie verhält es sich aber nun in der That mit dem plus bei Anwendung von 40 ccm $H_2SO_4$ gegenüber geringeren Mengen? Soweit sie vorliegen, sind sie meist so gering — nur einzelne reichen zu 1 %[1]) —, dass sie für die gewöhnlichen Stoffwechsel-

[1]) Bohland, Pflüger's Archiv 37, S. 424: 40 ccm $H_2SO_4$ geben bei 10stündigem Kochen 0,147 % mehr als bei einstündigem. Bei Anwendung von 40 ccm und 20 ccm $H_2SO_4$ eine Procentdifferenz von — 1,1 %.

bestimmungen ganz ausser Acht gelassen werden dürfen. Denn selbst ein minus von 1 %, das übrigens viel zu gross ist, würde auf 20 gr N im Tage nur ein minus von 0,2 gr, also 19,8 gr N ergeben. Meist jedoch schwanken die Differenzen nur zwischen 0,05 % und 0,5 %, so dass ein minus bei geringerer Anwendung von Schwefelsäure zugegeben, dieses auf 20 gr N im Tage im Durchschnitt ungefähr 0,02 gr N betragen würde, gewiss ein nicht hoch anzuschlagender Verlust. Da es sich hier bei solchen Stoffwechselstoffbestimmungen meist um den Arzt, der in der Regel kein gewandter Chemiker ist, handelt, so ist es für ihn unbedingt nothwendig, damit er grosse Fehler vermeide, dass man ihm leicht und billig auszuführende Methoden in die Hand gebe, weil sie sonst eben für ihn unmöglich sind.

Von diesen Grundsätzen geleitet, werde ich mich auch über die andern Methoden bei der Harnstoff-, Harnsäure- und Ammoniakbestimmung ergehen. Denn so lange dem Arzte von der Chemie nicht die Wege gezeigt werden, auf denen er lustwandelnd sich im Haushalte der Natur umsehen kann, so lange werden ihm auch die Stoffwechselvorgänge des einzelnen verschlossen bleiben.

Und so möchte ich noch einmal betonen, dass es genügt, 5 ccm eines nicht allzukonzentrirten, womöglich auf die Hälfte verdünnten Harnes mit 10 ccm rauchender Schwefelsäure 2—3 Stunden stark zu erhitzen, um für Stoffwechselbestimmungen gute Resultate zu bekommen.

Besonders möchte ich jedoch der Kjeldahl'schen Methode vor den anderen Stickstoffbestimmungsmethoden den Vorzug geben, da sie sich in diesem Sinne durch ihre Kürze und Einfachheit auszeichnet, zugleich gestattet, ohne grossen Aufwand zahlreiche Analysen in kurzer Zeit zu vollenden.[1])

Zum Schluss will ich nicht versäumen, ihrer Einfachheit halber auf die Liebig-Pflüger'sche Harnstoff-Titrirungsmethode

---

[1]) Die Ausrechnung geschieht folgendermassen: Jeder ccm der $1/4$ Normalnatronlauge ist gleich $\frac{17}{4}$ mg $NH_3$. Will man die Procente N wissen, so multiplizirt man die Zahl, die man bekommt, wenn man die zum Zurücktitriren verbrauchten ccm $1/4$ Normalnatronlauge von 40 abzieht, mit $\frac{7}{100}$.

hinzuweisen, die sich nach Vergleichung mit der Kjeldahl'schen Methode als Gesammtstickstoffbestimmungsmethode herausgestellt hat, und als solche auch von Pflüger selbst anerkannt ist. Ueber ihre Berechtigung hiezu will ich mich nicht weiter ergehen, da dies nicht im Zweck dieser Arbeit liegt, nur betonen, dass sie mit den Gesammtstickstoffbestimmungsmethoden von Varrentrapp-Will und Kjeldahl übereinstimmende Resultate ergeben hat.

Die Bestimmung des **Harnstoffs** geschah durch Bromlauge nach Hüfner. Es ist diese elegante Methode schon mehr angefeindet als empfohlen worden, und dennoch erfreut sie sich allgemeiner Beliebtheit. Und das mit Recht. Denn die Methode ist leicht auszuführen, man schaut klar dazu und sie liefert, wenn sie mit dem richtigen Verständniss und Einblick in die Vorgänge ausgeführt wird, treffliche Resultate. Herr Hereus, der mich bei meiner Arbeit unterstützte und dem ich insbesondere die auf das genaueste ausgeführten Harnstoffbestimmungen in den 4 Versuchsreihen verdanke, gelangte mit mir zu derselben Ueberzeugung. Ich will mich nicht in den Streit einmischen, der von Falk u. a., namentlich aber von Pflüger in Bonn[1]) ausging, von welchen die Hüfner'sche Methode einfach als unbrauchbar hingestellt wurde. Die Erwiderung darauf findet sich in der Arbeit von Jacobi.[2])

Ich verweise in dieser Hinsicht namentlich auf die schon erwähnte Arbeit von Camerer,[3]) der der Sache unparteiisch gegenübersteht und auf die von uns gefundenen Resultate. Im ferneren will ich lediglich durch die allseitig gefundenen Resultate darthun, dass die Hüfner'sche Methode die einzig mögliche leicht ausführbare Harnstoffbestimmungsmethode ist.

Wie schon oben am Ende der Besprechung der Kjeldahl'schen Methode betont wurde, ist die Liebig - Pflüger'sche Harnstoffbestimmungsmethode nicht mehr als solche, sondern als Gesammtstickstoffbestimmungsmethode anzusehen, als welche sie, wie

---

[1]) Pflüger's Archiv, Band 37, 38 u. 39.

[2]) Zeitschrift für analyt. Chemie, Band 24.

[3]) Zeitschrift für Biologie, Band 24.

schon oben betont, von Pflüger[1]) anerkannt ist. So fanden in Vergleichung mit dem Gesammtstickstoff nach Varrentrapp-Will als 100 angenommen unter anderen Parkes und Wollowicz 99,29 %, Schenk 99,3 %, Voit (beim Menschen) 100,8 %, Gruber die Resultate schwankend um 100 herum. Immerhin schwanken die Resultate sehr,[2]) so dass manche 95 % und selbst 92 % angeben. Der Mehrzahl der Autoren nach zu schliessen, dürften die ersteren Resultate die richtigeren sein. Es bleibt also nur die Bunsen'sche Methode der Harnstoffbestimmung übrig, die als die beste geschildert wird, wo es sich um genaue Bestimmung des Harnstoffs handelt, obwohl auch sie einige Procente des bekannten Harnstoffes zu wenig bringt. Da ihre Ausführung complizirt ist, so fällt sie für den Praktiker weg. So bleibt uns nur noch die Bestimmung mit Bromlauge übrig, die schon ihrer leichten Ausführbarkeit halber als Harnstoffbestimmungsmethode in erster Linie genannt zu werden verdient. Inwieweit sie dies ihrer Resultate wegen verdient, werde ich aus den Ergebnissen meiner Arbeit darzulegen suchen.

Sie wurde früher oft als Gesammtstickstoffbestimmungsmethode aufgefasst und natürlich deshalb immer verworfen. Das sollte sie nie sein. Der grösste Missgriff, der jedoch gethan wurde, war der, dass man die Concentration der Lauge zu wenig berücksichtigte. Noch im Lehrbuch von Neubauer und Vogel 8. Auflage (1881) ist eine Verdünnung der Lauge angegeben, wie sie absolut nicht zu gebrauchen ist. Kein Wunder, wenn die damit erzielten Resultate schlecht waren. Dies schob man dann der Methode in die Schuhe und verwarf sie. Versuche haben ergeben, dass die Fehlerdifferenzen bis zu 20 % betrugen. Es ist eben eine Lauge von bestimmter Concentration vonnöthen, um übereinstimmende Resultate zu erhalten. Leider liefert auch diese in bekannten Harnstofflösungen nicht allen Stickstoff. Aber es ist wenigstens die Constante bekannt, man weiss, wie viel zu

---

[1]) Pflüger's Archiv, Band 38 S. 326.

[2]) Bohland, Pflüger's Archiv 35, S. 199, Pflüger's Archiv 37, S. 424; zwischen Kjeldahl-N und Liebig-Pflüger-N eine Differenz von — 0,026 %.

wenig diese Lauge bringt. Auf 100 gr Harnstoff hat Hüfner 4,4 % zu wenig gefunden, Pflüger ein ähnliches Resultat: 4,6 %. Dies bei Anwendung von 1 % Harnstofflösung. Da nun 1 gr Harnstoff theoretisch 371,5 ccm Stickstoff bei 0° und 760 mm Barometerstand ergeben muss, die Bromlauge jedoch 4,4 % weniger bringt, so wird in der That auch nur 354,3 ccm N gewonnen, weshalb diese Zahl in den Nenner bei der Berechnung von Hüfner als Constante eingesetzt wurde, anstatt der theoretisch gefundenen Zahl. Nun wäre alles gut, wenn nicht noch andere Stoffe im Harn vorhanden wären, die auch von ihrem Stickstoffgehalt hergeben. In erster Linie ist hier das Ammoniak zu nennen. Wie aus den Tafeln ersichtlich ist, steigt und fällt es mit dem Harnstoff. Es gibt allen Stickstoff her. Da im Ammoniak sehr viel Stickstoff vorhanden, und die täglich ausgeschiedenen Mengen auch nicht unbeträchtlich sind, so wird dadurch der Werth des Harnstoffs viel zu hoch. Es ist dies der Grund, warum die Procent-Differenz meist so niedrig gefunden wurde. Im Grund ist nun dies auch kein Fehler, da das Ammoniak als kohlensaures Ammoniak im Harn vorhanden angenommen, als eine Vorstufe des Harnstoffes zu betrachten ist und also zum Harnstoff eng gehört, für wissenschaftliche Zwecke jedoch ist es wünschenswerth, die absolute Menge des Harnstoffs allein zu erfahren. Wie nun aus der ersten und zweiten Versuchsreihe bei normalem Harn hervorgeht, beträgt der Abzug, den man vom Hüfner-Harnstoffstickstoff machen muss, um den wahren Werth des Harnstoffs zu erhalten, das erstemal 4,2 %, das zweitemal 4,4 %. Dabei ist der Harnsäurestickstoff inbegriffen, der ungefähr zu $^1/_3$ frei wird.[1]) Vernachlässigt sind dabei die übrigen Extractivstoffe, von denen wohl nur das Kreatinin in Betracht kommen dürfte, da die übrigen in zu geringen Mengen vorkommen. Berechnet man den N des Kreatinin als gleichwerthig mit dem der Harnsäure, was ungefähr übereinstimmt, so erhält man annähernd das plus an Stickstoff zwischen 4,4 und 4,6 % schwankend, was dem

[1]) Die von Camerer für Ammoniak berechnete Procent-Differenz von 3,2 ist zu klein. Für Harnsäure habe ich eine Procent-Differenz von 0,4 gefunden.

minus von 4,4 % bis 4,6 % (Pflüger) gleich ist, das bei reiner Harnstofflösung vorhanden ist. Setzt man also in die Berechnungsformel nicht die corrigirende Constante 354,3, sondern die wahre Constante 371,5, so erhält man den wahren Werth des Harnstoffs.[1])

Nun kann man freilich sagen, dass das Verhältniss des Harnstoffstickstoffs und Ammoniakstickstoffs in stetem Wechsel begriffen ist. Das ist richtig. Wie aus den Tabellen zu entnehmen ist, kommen Schwankungen bis zu 1 % vor, ausserdem ist die Ausscheidung der übrigen Extractivstoffe oft grösser, oft kleiner. In der That jedoch dürften alle Extractivstoffe zusammengenommen und 4,5 % als Durchschnittsplus an Stickstoff zugegeben, dieses kaum geringer als 3,5 %, kaum höher als 5,5 % werden. Dies würde auf Harnstoff berechnet und 20,0 gr als Tagesausgabe an N angenommen nicht einmal einen halben Gramm Harnstoff zu viel oder zu wenig geben.[2]) Da ich jedoch grössere Schwankungen als die angegebenen für nicht möglich halte, und selbst die angegebenen in der That gewiss zu gross sind, — so stehe ich nicht an, die Hüfner'sche Methode als eine für Stoffwechselbestimmungen gute Resultate liefernde zu bezeichnen, vorausgesetzt, dass das oben Gesagte Berücksichtigung findet und die Methode folgendermassen ausgeführt wird:[3])

---

[1]) Die Berechnungsformel ist kurz folgende:

$$\% = \frac{100 \quad v. \quad (b-b^1)}{a. \quad 354{,}3. \quad 760\,(1 + 0{,}003665\,t)},$$ wobei v das Volumen Stickstoff, b der Barometerstand, t die Temperatur, $b^1$ die Tension des Wasserdampfes bei t, a das Volumen des angewandten Harns. Ist der Harn verdünnt, so muss die Zahl 100 gemäss der Verdünnung geändert werden. In Bunsen's Gasometrischen Methoden sind die Tension des Wasserdampfs etc. zu finden.

[2]) Dies gilt nur für den normalen Harn und nicht für den diabetischen, da hier die Procent-Differenz des Ammoniak über 6 steigt. Will man sicher gehen, so wird man am besten thun, den Hüfner-Harnstoffstickstoff und den Ammoniakstickstoff neben einander zu bestimmen. Die Differenz der übrigen Extractivstoffe darf man mit grosser Wahrscheinlichkeit auf 1 % festsetzen. Der übrige Stickstoff fällt den Harnfarbstoffen zu.

[3]) Kommt ein neuer Hüfner-Apparat zur Verwendung, so thut man gut, um sicher zu gehen, ihn mit Queeksilber nachzucalibriren. Die angegebenen Zahlen sind in der Regel falsch. So hatten wir zuerst einen in Verwendung, bei dem nicht weniger als 0,8 ccm zuviel angezeigt war.

Zur Verwendung kommt ein Hüfner-Apparat. Das Gefäss, das den Harn aufnehmen soll, wird genau gereinigt, mit Alkohol und Aether ausgespült. Darauf wird es mit dem Harn ausgespült, der zur Bestimmung verwendet werden soll. Dieser soll ca. 1 % an Harnstoff sein, was ungefähr einem spez. Gewicht von 1008—1010 entspricht.

Die Lauge, die zur Verwendung kommen muss, ist die von Hüfner angegebene: 100 gr Natronhydrat in 250 ccm Wasser gelöst und der erkalteten Lösung 25 ccm Brom zugesetzt. Sie soll nicht unmittelbar nach Zusatz des Brom, jedoch auch nicht mehr am zweiten Tage danach angewandt werden. Davon genügen 100 ccm, um den Bauch des Apparates zu füllen. Die Schale und das Messrohr wurden bei uns stets mit destillirtem Wasser gefüllt.[1]) Das Einwirkenlassen der Lauge auf den Harn muss recht langsam geschehen. Dann geht man sicher, dass keine Kohlensäure mit nach oben gerissen wird. Nach 20—25 Minuten wird der Versuch abgebrochen, das Messrohr mit einem Glaslöffel entfernt und sonst wie üblich verfahren. Beim Ablesen der temperirten Gasschicht darf man nicht, wie es manchmal geschieht, das Messrohr mit der Hand berühren.

Bei Beachtung aller dieser Angaben wird sich jeder überzeugen können, dass diese Methode treffliche Resultate liefert. Pflüger, der diese Methode nicht anerkennen will, weil sie schlechte Resultate liefere, suchte den Harnstoffgehalt als ultimum refugius mit dem Bunsen'schen Verfahren festzustellen. Durch langwierige und ausdauernde Arbeit hat er gezeigt, dass, Gesammtstickstoff = 100 gesetzt, der Harnstoffstickstoff 86,6 % im Mittel für sich in Anspruch nimmt, für die übrigen stickstoffhaltigen Körper 13,4 % bleibt. Damit hat er für uns den Beweis erbracht, dass die Knop-Hüfner'sche Methode als Harnstoffbestimmungs-

[1]) Vergleich-Versuche, die wir mit wasser- und laugegefülltem Messrohr und Schale ausführten, ergaben für erstere nie zu viel, eher einigemal 1—2 Theilstriche zu wenig. Immer jedoch waren die Resultate trefflich übereinstimmende. Uebrigens ist am Schluss der Operation nicht mehr lediglich Wasser, sondern stets verdünnte Lauge vorhanden, die ebensogut etwa herübergerissene Kohlensäure absorbiren könnte. Durch langsames Einwirkenlassen vermeidet man übrigens letzteres sicher.

methode schon der leichten Ausführbarkeit halber, besonders jedoch wegen ihrer guten Resultate nicht nur wissenschaftlich anerkannt, sondern in erste Linie gesetzt werden muss, denn sowohl die Resultate von Camerer, als auch die in dieser Arbeit erzielten stimmen mit den seinen trefflich überein.

Ich komme nun zur Bestimmung der **Harnsäure**. Es ist dies ein wichtiger Punkt im medizinischen Gebiet. Leider sind die Bestimmungsmethoden gerade hier keine solchen, dass man mit Befriedigung von ihnen sprechen könnte. Denn neben Umständlichkeit und langer Dauer bieten sie nicht genügende Sicherheit. Es wurden deshalb in neuerer Zeit viele Vorschläge zur Verbesserung gemacht. Ich will zuerst das im Lehrbuch von Salkowsky und Leube angegebene Verfahren, nach dem ich im wesentlichen verfuhr, kurz schildern:

250 ccm Harn werden mit 50 ccm ammoniakalischer Magnesia-Mischung (1 Thl. Magn. sulf., 2 Thl. Chlorammonium, 4 Thl. Ammoniak vom spez. Gewicht 0,924 und 8 Theile Wasser) versetzt und schnell filtrirt. Vom Filtrat werden 240 ccm (= 200 Harn) mit einer 3% Lösung von $Ag\,NO_3$ versetzt (5—10 ccm). Zur Probe, ob genug Silber zugesetzt ist, pipettirt man, nachdem sich der gelatinöse Niederschlag gesetzt hat, etwas von der oberen Flüssigkeitsschicht ab und sieht, ob dies bei Zusatz von Salpetersäure sich trübt (durch Chlorsilber, das sich in Ammoniak löst). Der Niederschlag von harnsaurem Silber wird sodann auf dem Filter gesammelt, Filter sammt Niederschlag in eine Kochflasche gebracht, Wasser zugesetzt und Schwefelwasserstoff durch geleitet. Nach Zusatz einiger Tropfen Salzsäure erhitzt man die Kochflasche bis zum Sieden und filtrirt das ganze durch ein Faltenfilter in eine Abdampfschale, wäscht nach, bringt die Abdampfschale mit dem Destillat auf das Wasserbad, setzt Salzsäure zu und dampft bis auf wenige ccm ein. Die nach 24 Stunden ausgefallene Harnsäure wird auf einem gewogenen Filter gesammelt; man wäscht mit saurem Wasser, dann mit Alkohol und Aether nach, trocknet und wägt. Für je 10 ccm des Waschwassers wird 0,48 mg Harnsäure berechnet.

Diese umständliche Methode hat ihre Mängel, da zahlreiche

Gelegenheit zu Verlusten vorhanden ist. Ich habe nur einmal bei bekannter Harnsäuremenge annähernd dieselbe Menge wiedergefunden (gegeben 0,069 %, gefunden 0,067 % bei 400 ccm angewandter Flüssigkeit).

Es wurden deshalb Abkürzungs- und Verbesserungsverfahren angegeben.

Haycraft[1]) schlug zuerst vor, im Harnsäure-Silberniederschlag das Silber durch Titrirung nach Volhard zu bestimmen und danach die Harnsäure zu berechnen. In Prag wurden verschiedene Modifikationen dieses Verfahrens ausgeführt mit gutem Resultate. Ob sich diese Art der Harnsäurebestimmung Bahn brechen wird, bleibt abzuwarten. Bis jetzt sind die von anderer Seite gewonnenen Resultate nicht ermuthigend; Bogomolow,[2]) der vergleichende Bestimmungen nach Haycraft und Ludwig machte, schlägt dann vor, den Harnsäure-Silberniederschlag mit Schwefelsäure zu erhitzen und nach Kjeldahl den darin vorhandenen Stickstoff zu bestimmen.

Zu gleicher Zeit hat Camerer[3]) unabhängig davon diesen Gedanken gefasst und den Stickstoff im Harnsäure-Silberniederschlag nach Varrentrapp-Will bestimmt. Soweit mir seine Versuche bekannt sind, fand er bei Verbrennung des Harnsäure-Silberniederschlags nach Varrentrapp-Will einmal im Durchschnitt 0,044 % Harnsäure, bei dem Verfahren nach Salkowsky bei demselben Harn nur 0,031 %, gleich einer Procent-Differenz von 29,5, nach einer andern Zusammenstellung nach ersterem Verfahren 0,032 %, nach letzterem 0,024 %, gleich einer Procent-Differenz von 25.

Diese Zahlen ergeben, dass man nach dem Verfahren von

---

[1]) Zeitschrift für analyt. Chemie 25, 165—169.

[2]) Wratsch 1887 Nr. 23.

[3]) Nach einer Mittheilung von Camerer erhält man bei der Darstellung künstlicher Harnsäurelösung (Harnsäure mit etwas Aetznatron, phosphorsaurem Natron und Kochsalz etwa in gleicher Verdünnung wie im Urin gelöst) ein mittleres Defizit von 11 mg = 17 % der angewandten Harnsäure. Die Schwankungen nach oben und unten betragen — 5 und + 8 mg. Im Harn aufgelöste Harnsäure verhält sich ebenso.

Salkowsky ungefähr 1/4 Theil zu wenig erhält, so dass es deshalb, ausserdem auch schon seiner Umständlichkeit halber wohl bald ganz verlassen sein wird.

Will man den Stickstoff im Harnsäure-Silberniederschlag nach Kjeldahl bestimmen, so thut es noth, das Silber vor der Destillation wieder zu entfernen, da bei Zusatz der Natronlauge ein voluminöser Niederschlag entsteht, der zu heftigem Stossen führt. Ich habe das Verfahren kurz folgendermassen mit Glück ausgeführt:

Der Harnsäure-Silberniederschlag wird auf dem Filter gesammelt und gut ausgewaschen. Das Filter wird hernach sammt Niederschlag in eine Kochflasche gebracht, Wasser zugesetzt und Schwefelwasserstoff durchgeleitet, darauf erhitzt, heiss durch ein Faltenfilter filtrirt, das Destillat auf wenige ccm eingeengt, diese mit 10—15 ccm rauchender Schwefelsäure versetzt und 3 Stunden lang stark erhitzt. Dann weiter behandelt nach Kjeldahl.

Das Varrentrapp-Will'sche Verfahren scheint dafür günstiger zu sein.

Erwähnen muss ich noch, dass ich in der III. Versuchsreihe wegen Mangels an Zeit die Harnsäure jedesmal durch Ausfällen mit Salzsäure bestimmt habe. Ich setzte 10 ccm Salzsäure zu 100 ccm Harn, liess 48 Stunden stehen und wog dann die ausgefallene Harnsäure auf dem Filter. Wie man bei Vergleichung mit der IV. Versuchsreihe sieht, wo das Salkowsky'sche Verfahren Anwendung fand, sind die Werthe grösser bei III. als bei IV. und zwar nicht allein an und für sich, sondern auch im Verhältniss zum Harnstoff. Es wurde also durch Zusetzen von Salzsäure offenbar ein richtigerer Werth erzielt, als durch das Salkowsky'sche Verfahren, so dass dieses höchst einfache Verfahren doch nicht so ausser Acht gelassen werden sollte, als es gewöhnlich geschieht. Die Angabe, dass Salzsäure aus diabetischem Harne zu wenig oder gar keine Harnsäure ausfälle,[1]) kann ich mir nach dem Resultat bei der III. Versuchsreihe nicht erklären.

---

[1]) Neubauer und Vogel, 8. Auflage, Seite 287.

Von der Bestimmung des **Ammoniak** ist nicht viel zu sagen. Sie geschah nach der Angabe von Schlösing.[1])

25 ccm Harn wurden in einem breiten Näpfchen mit 10 ccm Kalkmilch übergossen, auf einem Glasgestell darüber 10 ccm Normalschwefelsäure aufgestellt und das ganze durch eine Glasglocke während 48 Stunden luftdicht verschlossen gehalten.

Das Verfahren ist durch seine Einfachheit allen andern vorzuziehen, liefert allerdings etwas zu niedere Resultate, die ungefähr 5—10 $^0/_0$ betragen mögen. Da jedoch auch die anderen Methoden von Heintz und Schmiedeberg dieselben Resultate bringen, so bleibt das Schlösing'sche Verfahren als das leicht anwendbarste auch das empfehlenswertheste.

Ueberblickt man nun alle 4 beschriebenen Methoden, so muss man zugeben, dass sie allein in dieser Vereinigung dem Forscher gestatten, ohne Assistenz grössere Stoffwechseluntersuchungen mit geringem Aufwand von Zeit und Kosten zu machen. Bestätigt sich noch vollends die Güte der Resultate bei Behandlung des Harnsäure-Silberniederschlages nach Kjeldahl's Methode, so wird solch' ein Unternehmen noch in hohem Grade erleichtert.

In Folgendem nun sind die 4 Versuchsreihen aufgeführt, in welchen die beschriebenen Methoden zur Verwendung kamen.

---

[1]) Neubauer und Vogel, 8. Aufl., S. 338.

# I. Versuchsreihe.

## Normaler Harn. Tabelle I.

| Tageszeiten | I. 3 Uhr | II. 6 Uhr | III. 10 Uhr Nachts | IV. 8 Uhr früh | V. 12 Uhr Vormittag | Summa 24 Stunden |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mengen des Harns . . . | 110 | 195 | 275 | 250 | 170 | 1000 |
| Kjeldahl-Stickstoff . . . | 3,014 | 4,0 | 6,237 | 6,627 | 3,748 | 23,63 |
| Kjeldahl-N minus Hüfner-Harnstoff-N . . . . . . . . . | 0,757 | 0,558 | 0,518 | 0,392 | 0,521 | |
| Hüfner-Harnstoff-Stickstoff . . . . . . . | 2,257 | 3,422 | 5,719 | 6,235 | 3,227 | 20,86 |
| Schlösing-Ammoniak-Stickstoff . . . . . . . | 0,105 | 0,128 | 0,268 | 0,325 | 0,097 | 0,923 |
| Salkowsky-Harnsäure-Stickstoff . . . . . . . | 0,015 | 0,082 | 0,028 | 0,063 | 0,047 | 0,235 |
| **Hüfner-Harnstoff-Stickstoff** nach Abzug von Ammoniak-Stickstoff u. $^1/_3$ Harnsäure-Stickstoff . . | 2,147 | 3,267 | 5,442 | 5,89 | 3,114 | 19,86 |
| Kjeldahl-Stickstoff — Hüfner-Harnstoff-Stickstoff nach Abzug von Ammoniak-N und $^1/_3$ Harnsäure-N . . . . . . . | 0,867 | 0,733 | 0,795 | 0,737 | 0,634 | |
| Harnstoff (Hüfner) . . . | 4,837 (4,398 %) | 7,332 (3,760 %) | 12,254 (4,456 %) | 13,36 (5,344 %) | 6,915 (4,068 %) | 44,698 |
| | | | | | | |
| Ammoniak (Schlösing) | 0,129 (0,117 %) | 0,156 (0,08 %) | 0,321 (0,117 %) | 0,396 (0,158 %) | 0,118 (0,069 %) | 1,12 |
| Harnsäure (Salkowsky) | 0,045 (0,041 %) | 0,245 (0,127 %) | 0,085 (0,031 %) | 0,19 (0,076 %) | 0,14 (0,084 %) | 0,705 |

Procent-Differenz zwischen Kjeldahl-N und Hüfner-N = 11,7.

" " " " nach Abzug von Ammoniak-N und $^1/_3$ Harnsäure-N = 15,9

# II. Versuchsreihe.

## Tabelle II.

| Tageszeiten | I. 4 Uhr | II. 7 Uhr | III. 10 Uhr | IV. 8 Uhr früh | V. 12 Uhr Vormittag | Summa 24 Stunden |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Harnmengen | 305 | 175 | 470 | 515 | 235 | 1700 |
| Kjeldahl-Stickstoff | 3,625 | 2,849 | 4,277 | 7,931 | 3,158 | 21,84 |
| Kjeldahl-Stickstoff — Hüfner-Harnstoff-Stickstoff | 0,295 | 0,256 | 0,25 | 0,64 | 0,328 | |
| Hüfner-Harnstoff-Stickstoff | 3,33 | 2,593 | 4,027 | 7,29 | 2,83 | 20,07 |
| Ammoniak-Stickstoff (Schlösing) | 0,094 | 0,102 | 0,151 | 0,454 | 0,076 | 0,877 |
| Harnsäure-Stickstoff (Salkowsky) | 0,041 | 0,026 | 0,03 | 0,134 | 0,036 | 0,27 |
| Hüfner-Harnstoff-Stickstoff nach Abzug von Ammoniak-N und 1/3 Harnsäure-N | 3,222 | 2,482 | 3,873 | 6,791 | 2,742 | 19,110 |
| Kjeldahl-Stickstoff minus Hüfner-Harnstoff-Stickstoff nach Abzug von Ammoniak-N u. 1/3 Harnsäure-N | 0,403 | 0,367 | 0,404 | 1,14 | 0,416 | |
| Harnstoff (Hüfner) | 7,123 (2,04 %) | 5,587 (3,193 %) | 8,704 (1,852 %) | 15,76 (3,06 %) | 6,126 (2,607 %) | 43,3 (2,55 %) |
| Ammoniak | 0,116 (0,039 %) | 0,124 (0,071 %) | 0,183 (0,039 %) | 0,551 (0,107 %) | 0,092 (0,039 %) | 1,066 (0,063 %) |
| Harnsäure | 0,12 (0,039 %) | 0,079 (0,045 %) | 0,089 (0,019 %) | 0,413 (0,08 %) | 0,108 (0,046 %) | 0,81 (0,047 %) |

Procent-Differenz zwischen Kjeldahl-N und Hüfner-Harnstoff-N = 8,1.

" " " "

nach Abzug von Ammoniak-N und 1/3 Harnsäure-N = 12,5.

# III. Versuchsreihe.

## Diabetischer Harn. Tabelle III.

| Tageszeiten | I. 1 Uhr Nachm. | II. 4 Uhr | III. 7 Uhr | IV. 2 Uhr Nachts | V. 8 Uhr früh | VI. 12 Uhr Vorm. | Summa 24 Stunden |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Harnmengen . . . . . . | 400 | 600 | 700 | 1300 | 250 | 450 | 3700 |
| **Kjeldahl-Stickstoff** . . | 5,88 | 7,26 | 9,114 | 15,65 | 3,045 | 5,544 | 46,493 |
| Kjeldahl-Stickstoff minus Hüfner-Harnstoff-Stickstoff. . . | 0,38 | 0,83 | 0,94 | 1,76 | 0,295 | 0,487 | 4,683 |
| **Hüfner-Harnstoff-Stickstoff** . . . . . . | 5,507 | 6,434 | 8,17 | 13,893 | 2,75 | 5,057 | 41,81 |
| (Schlösing)-**Ammoniak-Stickstoff** . . . . . . | 0,375 | 0,42 | 0,519 | 0,803 | 0,19 | 0,37 | 2,677 |
| (Salzsäure)-**Harnsäure-Stickstoff** . . . . . . | 0,041 | 0,065 | 0,076 | 0,143 | 0,028 | 0,021 | 0,374 |
| **Hüfner-Harnstoff-Stickstoff** nach Abzug von Ammoniak-N und 1/3 Harnsäure-N . . . . . . . . | 5,118 | 5,992 | 7,626 | 12,947 | 2,551 | 4,68 | 38,914 |
| Kjeldahl-Stickstoff minus Hüfner-Harnstoff-Stickstoff nach Abzug von Ammoniak-N u. 1/3 Harnsäure-N . . . . . . . | 0,762 | 1,268 | 1,488 | 2,703 | 0,494 | 0,864 | 7,58 |
| **Hüfner-Harnstoff** . . . | 11,8 (2,95%) | 13,788 (2,298%) | 17,5 (2,5 %) | 29,77 (2,29 %) | 5,89 (2,356%) | 10,836 (2,408%) | 89,584 (2,4 %) |
| **Zucker** (Polarisation) . | 11,08 (2,8%) | 9,0 (1,5%) | 15,05 (2,15 %) | 39,0 (3,0 %) | 8,5 (3,4 %) | 11,88 (2,64 %) | 94,5 (2,5 %) |
| **Ammoniak** (Schlösing) | 0,456 (0,114%) | 0,51 (0,085%) | 0,631 (0,09 %) | 0,975 (0,075%) | 0,23 (0,092%) | 0,45 (0,1 %) | 3,253 (0,09 %) |
| **Harnsäure** (Salzsäure) | 0,124 (0,031%) | 0,195 (0,032%) | 0,227 (0,032%) | 0,429 (0,033%) | 0,085 (0,034%) | 0,063 (0,014%) | 1,123 (0,03 %) |

Procent-Differenz zwischen Kjeldahl-N und Hüfner-N = 10,1.

" " " " " nach Abzug von Ammoniak-N und 1/3 Harnsäure-N = 16,4.

# IV. Versuchsreihe.

## Diabetischer Harn. Tabelle IV.

| Tageszeiten | I. 2 Uhr Nachm. | II. 5 Uhr | III. 8 Uhr | IV. 11 Uhr | V. 8 Uhr früh | VI. 12 Uhr Vorm. | Summa 24 Stunden |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Harnmengen . . . . . . | 465 | 470 | 500 | 550 | 435 | 540 | 2960 |
| **Kjeldahl-Stickstoff** . . | 6,217 | 4,738 | 5,882 | 6,429 | 4,996 | 5,938 | 34,2 |
| Kjeldahl-Stickstoff — Hüfner-Harnstoff-Stickstoff . . . . . | 0,562 | 0,483 | 0,534 | 0,577 | 0,268 | 0,376 | |
| Kjeldahl-Stickstoff — Hüfner-Harnstoff-Stickstoff nach Abzug von Ammoniak-N und $^1/_3$ Harnsäure-N . . . . . . . | 1,011 | 0,96 | 0,845 | 0,973 | 0,587 | 0,774 | |
| **Hüfner-Harnstoff-Stickstoff** . . . . . . | 5,655 | 4,255 | 5,348 | 5,852 | 4,728 | 5,562 | 31,4 |
| **Ammoniak-Stickstoff** (Schlösing) . . . . . . | 0,436 | 0,262 | 0,292 | 0,384 | 0,311 | 0,385 | 2,07 |
| **Harnsäure-Stickstoff** (Salkowsky) . . . . . | 0,04 | 0,045 | 0,058 | 0,037 | 0,03 | 0,04 | 0,251 |
| **Hüfner-Harnstoff-Stickstoff** nach Abzug von Ammoniak-N und $^1/_3$ Harnsäure-N . . . . . . . . | 5,206 | 3,978 | 5,037 | 5,456 | 4,409 | 5,164 | 29,25 |
| **Hüfner-Harnstoff** . . . | 12,113 (2,605%) | 9,114 (1,939%) | 11,520 (2,304%) | 12,561 (2,28 %) | 10,132 (2,329%) | 11,919 (2,207%) | 67,36 (2,27%) |
| **Zucker** . . . . . . . . . . | 11,16 (2,4 %) | 5,92 (1,26 %) | 8,0 (1,6 %) | 15,45 (2,81 %) | 10,79 (2,48 %) | 14,31 (2,65 %) | 65,63 (2,21%) |
| (Schlösing)-**Ammoniak** | 0,531 (0,114%) | 0,319 (0,068%) | 0,355 (0,071%) | 0,467 (0,085%) | 0,378 (0,087%) | 0,470 (0,087%) | 2,52 |
| (Salkowsky)-**Harnsäure** | 0,121 (0,026%) | 0,134 (0,029%) | 0,175 (0,035%) | 0,11 (0,02 %) | 0,09 (0,02 %) | 0,12 (0,022%) | 0,75 |
| Phosphorsäure . . . . . . . . . | 0,837 | 0,658 | 0,62 | 0,676 | 0,626 | 0,707 | 4,124 |
| Natriumchlorid . . . . . . . . . | 2,94 | 3,02 | 2,14 | 2,341 | 2,51 | 5,08 | 16,03 |

Procent-Differenz zwischen Kjeldahl-N und Hüfner-N = 8,2.

" " " " "

nach Abzug von Ammoniak-N und $^1/_3$ Harnsäure-N = 14,5.

Wie schon oben mitgetheilt, stammt die erste und zweite Versuchsreihe von einem gesunden jungen kräftigen Mann, die III. und IV. von einem Diabetiker.

Um 12 Uhr wurde der letzte Harn entfernt und von da an der Harn in kurzen Intervallen bis andern Tags 12 Uhr (Mittag zu Mittag) gesammelt. In jeder dieser Portionen wurde, wie aus den Tabellen ersichtlich ist, der Gesammtstickstoff, der Harnstoffstickstoff, die Harnsäure und das Ammoniak bestimmt. Bei dem Hüfner-Harnstoffstickstoff wurde aus oben angegebenen Gründen der ganze Ammoniakstickstoff und $^1/_3$ des Harnsäurestickstoffes abgezogen, um die richtige Differenz zwischen dem Kjeldahl-N und Harnstoff-N zu finden. Für die einzelnen Portionen beträgt diese nun bei der I. Reihe durchschnittlich 0,8, bei der II. Reihe ungefahr 0,4. Wir haben deshalb bei der I. Versuchsreihe eine Procent-Differenz von 15,9, bei der II. von 12,5 erhalten. Wird demnach 100 als Gesammtstickstoff (Kjeldahl-N) gesetzt, so ergiebt sich aus I. und II. als Mittel:

Harnstoff-N = 85,8 { (nach Abzug von Ammoniak-N und $^1/_3$ Harnsäure-N).
Hüfner- „ = 90,1 (ohne jeden Abzug).
„ „ = 86,2 (nach Abzug von nur Ammoniak-N).

Hiernach wurde also gefunden:
eine Procent-Differenz für alle Extractivstoffe[1]) zusammen = 14,2
eine Procent-Differenz für das Ammoniak-N allein . . . . = 3,9
eine Procent-Differenz für das Harnsäure-N allein . . . . . = 0,4

Aus Vergleich der einzelnen Resultate von I. und II. sieht man, dass die Procent-Differenz zwischen beiden um ungefähr 4 % differirt. Dabei bleiben sich jedoch die Ammoniak- und Harnsäuremengen im Verhältniss gleich, — von Ammoniak ist die Procent-Differenz in beiden Fällen ungefähr 4 % (3,8 %), bei Harnsäure 0,4 % — so dass man dieses Schwanken zwischen dem Hüfner-Harnstoffstickstoff und dem Kjeldahl-N auf die übrigen Extractivstoffe schieben muss, beziehungsweise auf die vielleicht hier in Betracht kommenden stickstoffreichen Harnfarbstoffe. Auch

---

[1]) Ueblicherweise sind unter Extractivstoffen alle stickstoffhaltigen Stoffe im Harn ausser Harnstoff hier gemeint.

aus den Versuchsreihen III. und IV. ergiebt sich eine solche Constanz des Hüfner-Stickstoffes, da auch hier nicht Ammoniak und Harnsäure ihre Procent-Differenzen gegen einander verändern, sondern die übrigen Stoffe ihre Procent-Differenz gegen den Harnstoff. Auf Grund dieser Constanz der Procent-Differenz des Ammoniak und der Harnsäure sah ich mich veranlasst, bei normalem Harn die corrigirende Constante 354,3 bei der Berechnungsformel von Hüfner als die unrichtige, die von 371,5 [1]) ja vielleicht noch besser eine höhere von 375, als die richtigere zu erklären, und verweise ich hier auf das oben gesagte.

Was die Schätzung des Gesammtstickstoffs nach dem Hüfner-Harnstoffstickstoff betrifft, so ist dieselbe nicht anzuraten, da Schwankungen zwischen beiden von 8 % bis 14 % Differenz zu den gewöhnlich vorkommenden gehören. Thut man es doch, so muss man also berücksichtigen, dass ein Fehler bis zu 6 % leicht möglich ist.

Wodurch diese Schwankungen; ob sie durch besondere Nahrungszufuhr, Bewegung oder sonstige Lebensverhältnisse bedingt sind, ist bis jetzt schwer auszusagen. Bekannt ist nur, dass die Ausscheidung des Harnstoffs im Verhältniss zu den übrigen stickstoffhaltigen Stoffen — ich will sie auch Extractivstoffe der Kürze halber nennen — eine vergrösserte, die Procent-Differenz somit eine geringere ist, wenn nach anstrengenden Bewegungen eine geringe Menge concentrirten Harns ausgeschieden wird — es wird also durch Muskelarbeit nicht eine absolute Mehrheit an Harnstoff hervorgerufen, sondern nur eine relative, d. h. im Verhältniss zu den Extractivstoffen grössere Menge. — Umgekehrt soll bei reichlichem Urin, z. B. nach vielem Trinken, die Ausscheidung des Harnstoffs eine im Verhältniss zu den Extractivstoffen verringerte sein.

---

[1]) Dies gilt natürlich nicht für den diabetischen Harn. Hier müsste in diesem Falle eine Constante von 380 ungefähr eingesetzt werden. Will man hier die genauere Harnstoffmenge kennen lernen, so ist es geboten, neben der Hüfner-Harnstoffbestimmung eine Ammoniakbestimmung nach Schlösing auszuführen, da es sehr zweifelhaft ist, ob beim Diabetes stets eine Procent-Differenz für Ammoniak von 6 % vorhanden ist.

Bei Versuchsreihe I. und II., wo das erstemal nur 1000, das zweitemal 1700 ccm Harn gelassen wurde, trifft dies nicht zu. Allerdings wurde auch die geringe Harnmenge nicht durch Muskelthätigkeit, sondern nur durch Enthaltsamkeit vom Trinken hervorgerufen. Wie ersichtlich, herrscht in diesem Gebiete noch grosse Dunkelheit.

Andere Versuchsreihen, die mit normalem Harn ausgeführt wurden, habe ich nicht veröffentlicht, da sie an einzelnen Fehlern leiden. Auch erachte ich das Dargebrachte für meinen Zweck genügend. Im wesentlichen waren die Resultate gleich. Die Procent-Differenzen zwischen Kjeldahl-N und Hüfner-N innerhalb der Grenzen von 8—14, die Differenzen von Hüfner-N und Ammoniak-N constant ungefähr 4 %.

Um den Gang der Ausscheidung besser zur Anschauung zu bringen, habe ich die stündlichen Mengen berechnet und diese aufgezeichnet. Die den Tabellen beigefügten Tafeln zeigen deutlich, wie der Gesammtstickstoff, der Harnstoff und das Ammoniak beinahe stets sich parallel bleiben. Namentlich steigt die Ausscheidung gleichmässig nach dem Mittagessen, das bei den beiden Versuchsreihen um 1 Uhr beendet war, und erreicht um die 7. Stunde, zwischen 7 Uhr und 10 Uhr Abends, ihren Höhepunkt. Die Nacht über ist die Ausscheidung gering, und steigt gegen das Mittagessen wieder an. Die Harnsäure verhält sich anders. Ranke und Camerer haben ihre grösste Ausscheidung wenige Stunden nach der Mahlzeit festgesetzt. Die erste Tafel zeigt die Richtigkeit dieses Befundes deutlich, die zweite zeigt nur, dass sie unabhängig vom Harnstoff verläuft.

Es folgen noch 2 Tabellen eines Diabetikers, Versuchsreihe III. und IV. Derselbe speiste kurz nach 12 Uhr zu Mittag. In die Klinik des Herrn Professor von Liebermeister zu Tübingen aufgenommen, enthielt er sich während der Zeit, als der Harn geliefert wurde, jeder Kohlenhydratnahrung, soweit es möglich war.

Es folgt kurz die Krankengeschichte:

Johann Ruf, 26 Jahre alt, Bürstenmacher, am 3. Januar 1888 aufgenommen. Seit 5—6 Wochen hatte er Durst und Hunger in auffallender Weise verspürt. Zugleich stellte sich Unwohlsein, Mattigkeit und Gewichtsabnahme ein.

Status praesens: Der Patient ist ziemlich abgemagert, die Haut trocken. Nirgends entzündliche Processe. Trockene Zungen- und Mundschleimhaut. Viel Durst und Hunger. Obstgeruch aus dem Munde. Stuhlverstopfung vorhanden Die Untersuchung des Harns ergiebt einen Zuckergehalt von 6%; Spuren von Eiweiss. Andeutung von Acetonreaktion.

Am 7. I. 88. Strenge Diät.

31. I. Acetonreaktion negativ, kein Eiweiss nachzuweisen. (Um diese Zeit wurden die Harnuntersuchungen in den Versuchsreihen gemacht.)

9. III. Befinden gut. Gewichtszunahme 19 Pfund.

12. III. Entlassen mit 2—3% Zucker.

Der Kranke trat bald wieder ein in verschlimmertem Zustande. Trat einmal wieder aus, dann bald wegen Verschlimmerung wieder ein. Gegenwärtig befindet er sich noch im Krankenhause, ohne dass es gelungen wäre, ihn einmal ganz zuckerfrei zu machen.

Ueber die angewandten Methoden ist nur zu bemerken, dass bei der Hüfner-Harnstoffbestimmung Acetessigäther zugesetzt wurde und zwar 1—2%. Jacobi[1]) hat darüber gearbeitet und verweise ich auf seine Untersuchungen. Der Zucker wurde durch den Polarisationsapparat bestimmt. Wie man aus den Tabellen sieht, sind die Werthe des Harnstoffes und des Ammoniaks abnorm hohe. Die Procent-Differenzen zwischen Kjeldahl-N und Hüfner-N sind in den normalen Grenzen, die Procent-Differenz des Ammoniaks dagegen ist vergrössert und zwar in beiden Reihen gleich 6,3. Merkwürdig ist, dass in beiden Fällen die Menge des Zuckers beinahe gleichwerthig dem des Harnstoffs ist, auffallend jedoch, wie die Ausscheidung des Zuckers, wie in den Tafeln ersichtlich ist, mit der des Harnstoffs und des Ammoniaks gleichen Schritt hält. Betrachten wir diese Tafeln genauer, so finden wir ferner die sonderbare Thatsache, dass unmittelbar nach der Mahlzeit die Ausscheidung des Zuckers, des Harnstoffs, des Ammoniaks und der Harnsäure weitaus am höchsten ist, und zwar zeigt die Tafel III dies am deutlichsten, wo der Harn um 1 Uhr schon aufgefangen wurde, während bei Tafel IV dies erst um 2 Uhr geschah. Daraus geht hervor, dass diese momentane hohe Ausscheidung eine Stunde nach der Mahlzeit entweder schon beendet oder mindestens ihrem Ende nahe ist. Dann fällt die Aus-

---

[1]) Zeitschrift für analyt. Chemie, Bd. 24.

scheidung sehr und steigt darauf, analog den Tafeln I und II, allmählig wieder an,[1]) um zwischen 7 und 10 Uhr den zweiten Höhepunkt zu erreichen. Am ferneren Verlauf ist nichts besonderes zu bemerken.

Da nün der Patient eine kohlenhydratfreie Kost hatte, so entsteht nun die Frage, woher dieser Zucker stammen mag. Es wurde theils das Eiweiss, theils das Fett beschuldigt. Studirt man diese beiden Tafeln, so muss man sagen, dass es hier in erster Linie das Eiweiss sein muss, das neben Abscheidung der stickstoffhaltigen Endprodukte eine Umwandlung in Zucker erfährt. Denn eine Zucker-Ausscheidung, die in so auffallender Weise mit der des Harnstoffs und des Ammoniaks übereinstimmt, kann keine zufällige sein. Sie muss in enger Beziehung zur Stickstoffausscheidung stehen. Doch ich komme hier auf ein fremdes Gebiet. Anzuführen bleibt noch, dass in der IV. Versuchsreihe auch die Phosphorsäure und das Chlornatrium bestimmt wurde. Erstere wurde dem von Voit[2]) angegebenen Verhältniss zu Harnstoff entsprechend in der Grösse von 1 : 8,1 gefunden. Entsprechend dem Harnstoff ist auch sie unmittelbar nach dem Essen am grössten gefunden worden. Ueber das Chlornatrium ist nichts besonderes zu bemerken.

---

Zum Schlusse will ich nicht unterlassen, meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Hüfner für liebenswürdige Unterstützung und Rath meinen besten Dank auszusprechen, nicht minder Herrn Hereus, der mich im Laboratorium unterstützte.

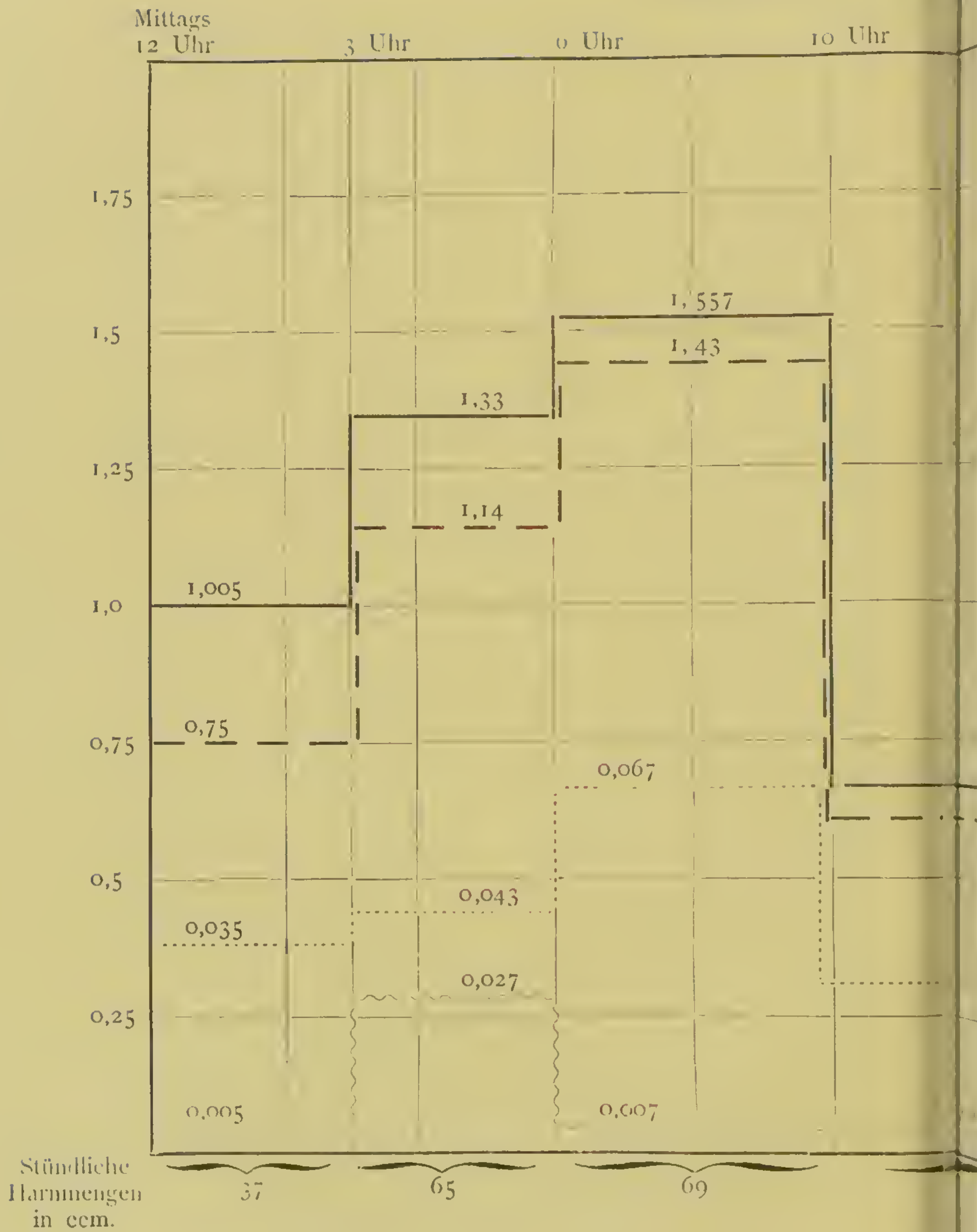
---

[1]) In Tafel III kommt dies bei Kjeldahl-N, Hüfner-N und Ammoniak-N nicht zum Ausdruck, da der Patient anstatt um 10 Uhr erst um 2 Uhr Nachts zum Harnlassen erwachte, und deshalb die Werthe durch eine zu grosse Stundenzahl dividirt werden mussten. Nur der Zucker blieb dennoch hoch, ein Beweis, dass seine Ausscheidung zwischen 8 und 11 Uhr Nachts eine enorm hohe ist, was auch durch Tafel IV illustrirt wird.

[2]) Sein Lehrbuch über den Stoffwechsel S. 79 (1881).



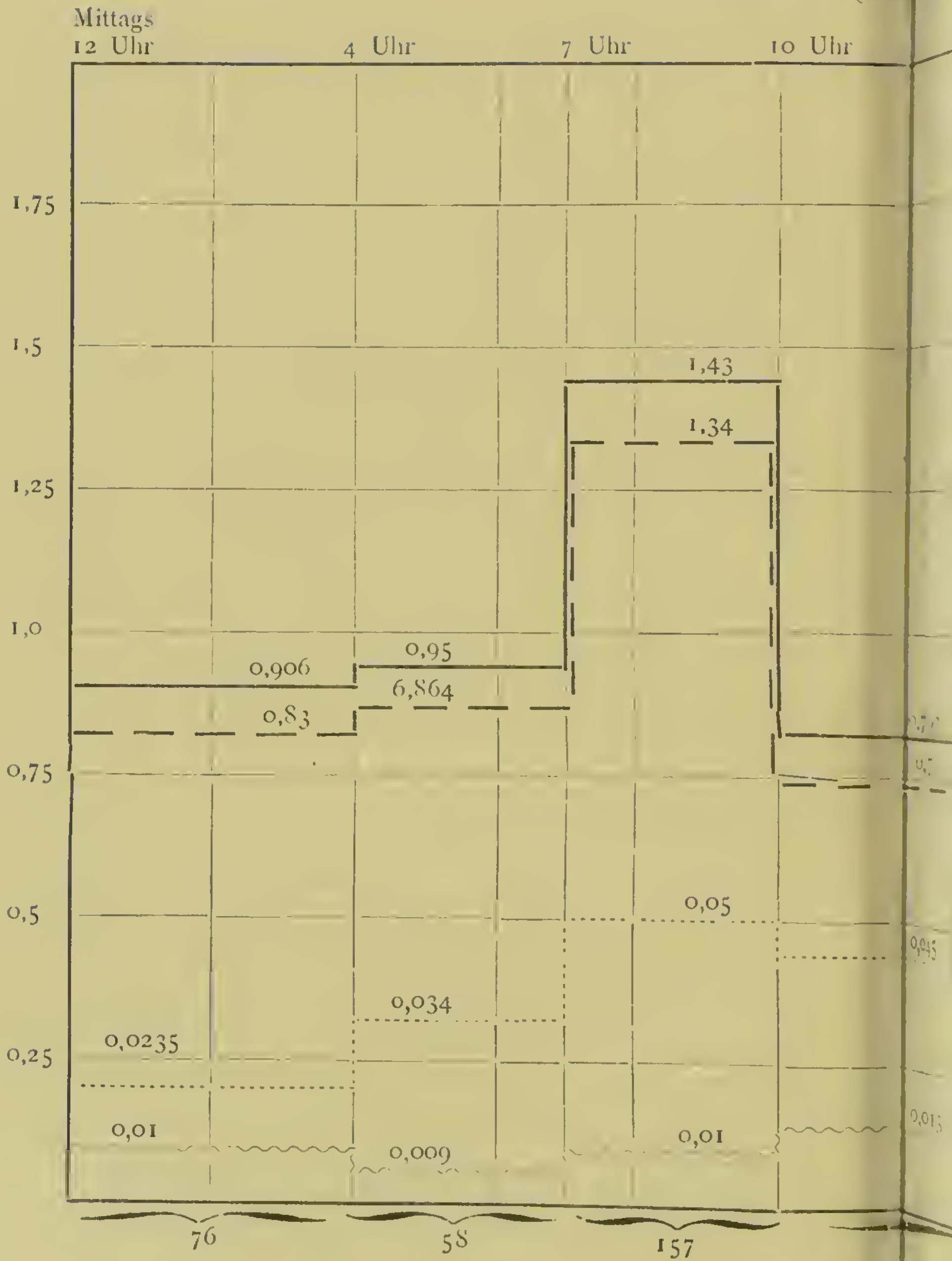
## Tafel I. Stünd



e Mengen.


8 Uhr
12 Uhr
Kjeldahl - N.
Hüfner - Harnstoff - N.
Zehnfaches von Ammoniak
Zehnfaches von Harnsäure
Die Zahlen bedeuten die stündlichen Mengen in Grammen ausgedrückt.
0,95
0,807
0,66
0,62
0,032
0,024
0,012
06
25
42

Tafel II. (sic



Mittags
12 Uhr
4 Uhr
7 Uhr
10 Uhr
1,75
1,5
1,25
1,0
0,75
0,5
0,25
1,43
1,34
0,906
0,95
6,864
0,83
0,05
0,034
0,0235
0,01
0,009
0,01
76
58
157

I. Tafel I.)

8 Uhr

12 Uhr

.793

0,79

0,73

0,71

0,045

0,019

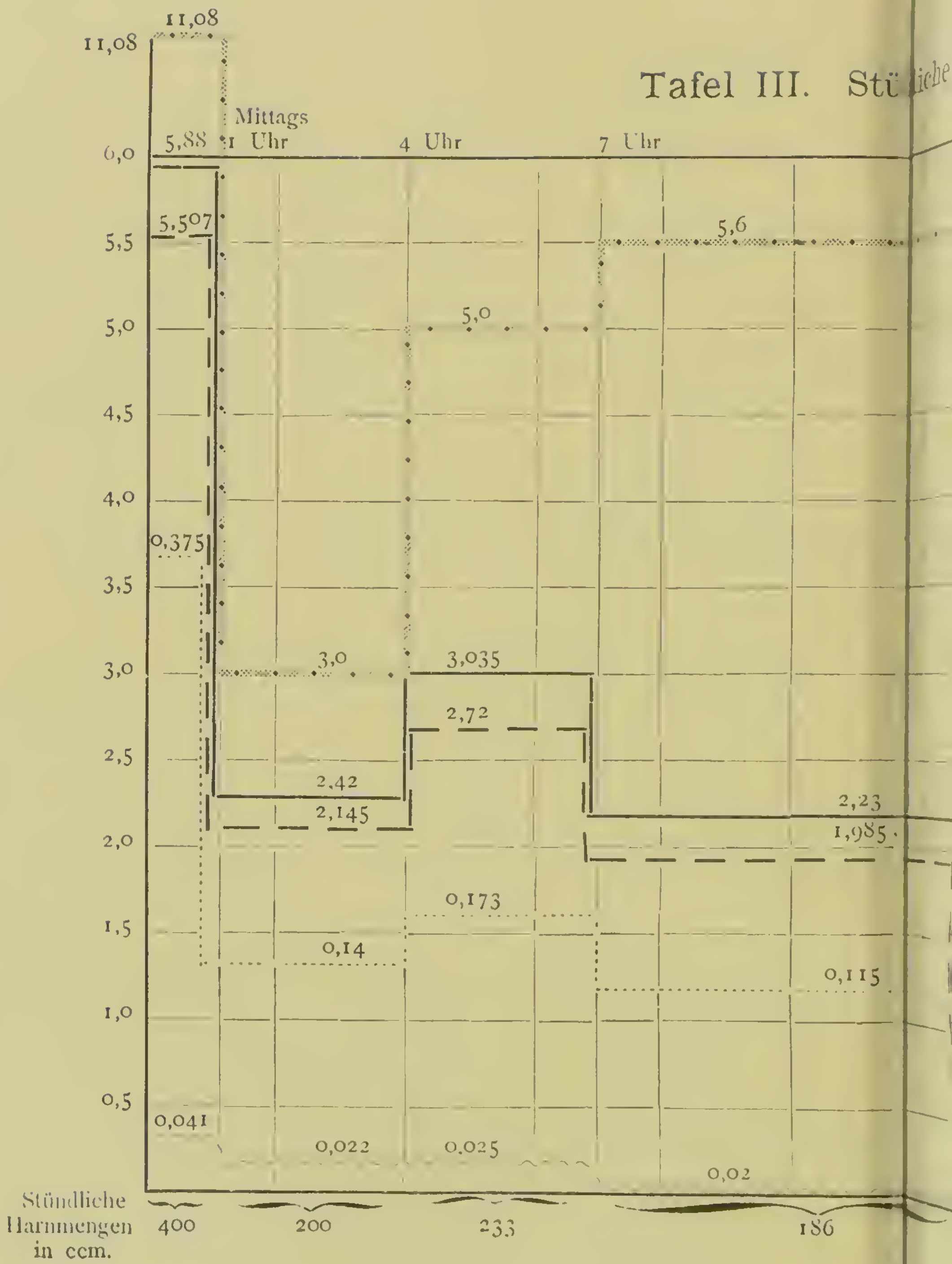
0,013

0,009

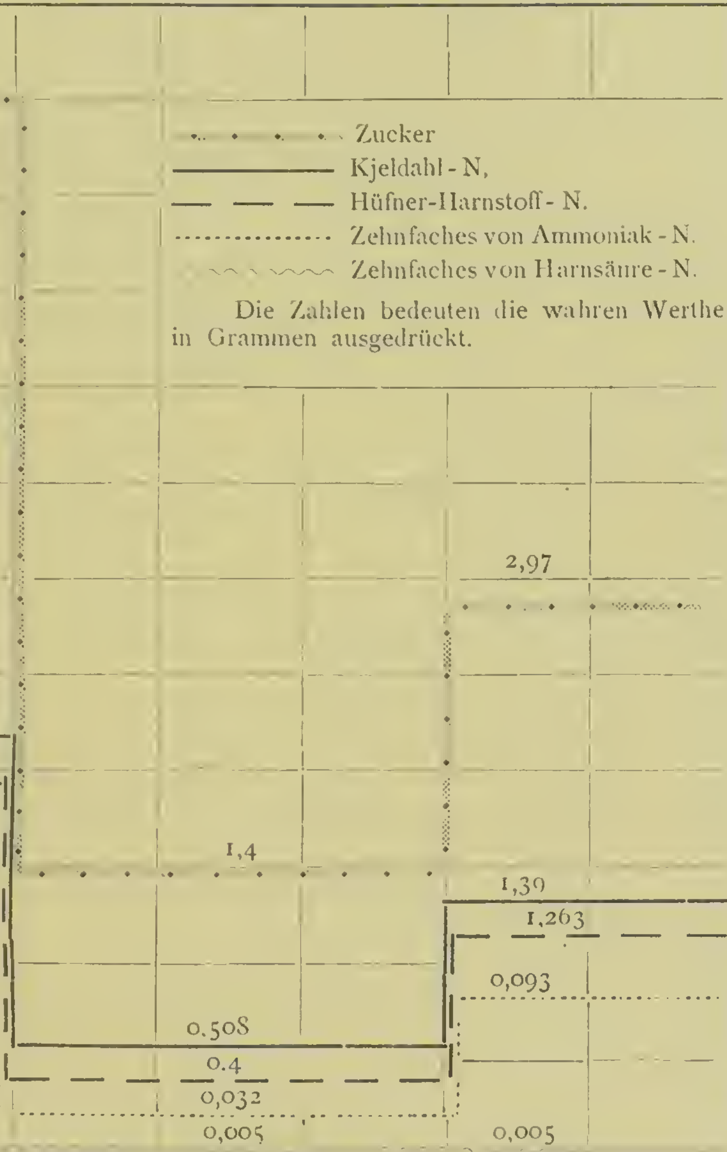
51,5

59

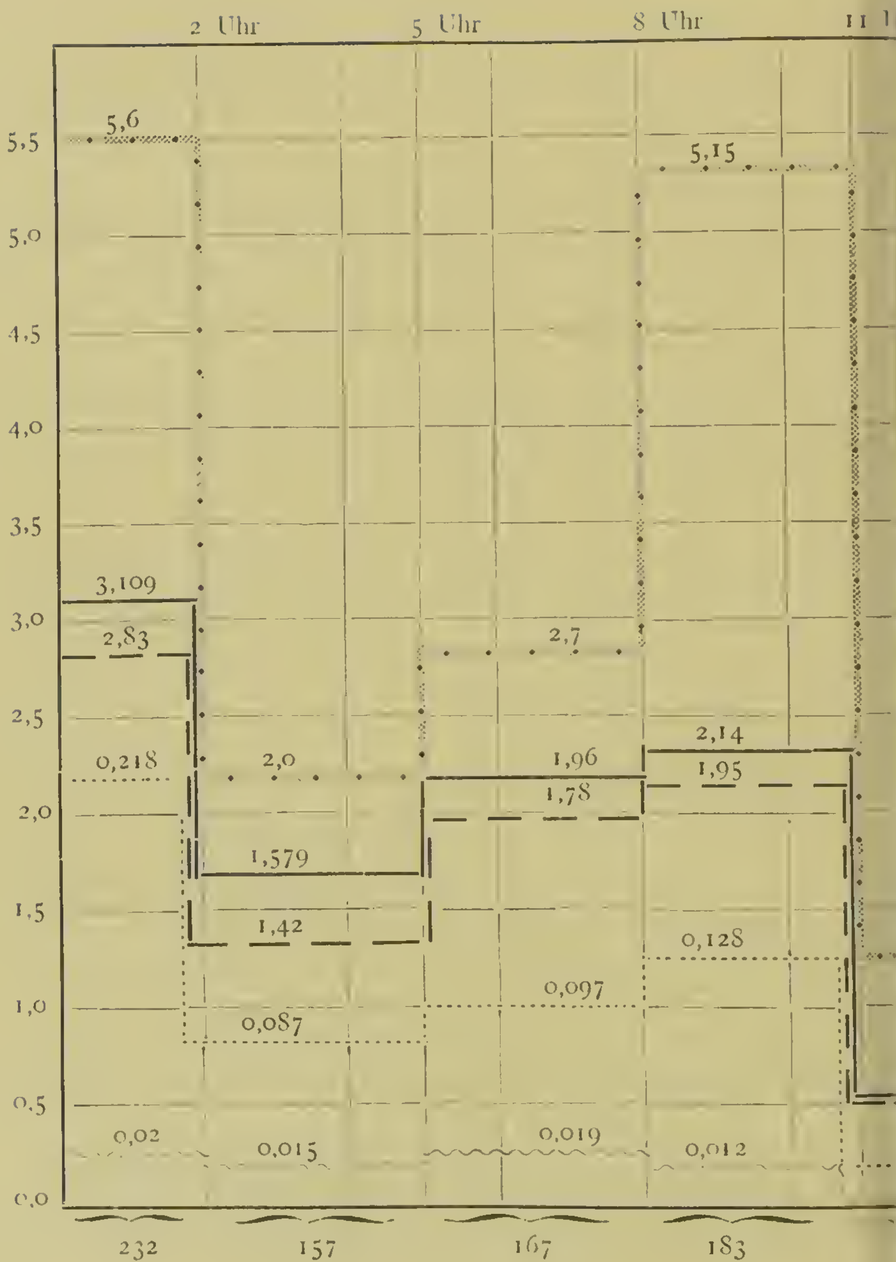
## Tafel III. Stü



## …liche Mengen.



Tafel IV.



2 Uhr
5 Uhr
8 Uhr
11
5,5
5,0
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
5,6
5,15
3,109
2,83
2,7
2,14
1,95
0,218
2,0
1,96
1,78
1,579
1,42
0,128
0,097
0,087
0,02
0,015
0,019
0,012
232
157
167
183

IV. ...ne Tafel III.)

